

JP11001479

Title:

ISOXAZOLE DERIVATIVE HAVING AMIDE BOND AND CHYMASE INHIBITOR AND SUPPRESSANT FOR ANGIOTENSIN II PRODUCTION CONTAINING THE

SAME

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce the subject new compound, comprising amide bonds and useful as a chymase inhibitor or a suppressant for the angiotensin II production. **SOLUTION:** This compound is represented by the formula (A and B are each an aromatic hydrocarbon and substitutable with a halogen, an alkyl, OH, an alkoxy, etc.;

X is H, a halogen or an alkyl) [except 5-methyl-3-(2-chlorophenyl)-4-(3-chloro-4-fluorobenzoyl)hydrazinocarbonyl-isoxazole], e.g. 5-methyl-3-(2-chloro-6-fluorophenyl)-4-(2-(2,4-dimethylbenzoyl)-1hydrazinocarbonyl)-isoxazole. The compound represented by formula is obtained by reacting a benzoic acid ester with hydrazine, providing a benzoic acid hydrazide and then reacting the resultant compound with isoxazolecarbonylchloride having an aromatic hydrocarbon group at the 3-position. The compound is effective in preventing and treating dermatoses, inflammatory reactions, hypertension, cardiac insufficiency, arteriosclerosis, etc.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-1479

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月6日

(51) Int.Cl.⁸

C 0 7 D 261/18

A 6 1 K 31/42

識別記号

ABU

ABX

AED

AEQ

F I

C 0 7 D 261/18

A 6 1 K 31/42

ABU

ABX

AED

AEQ

審査請求 未請求 請求項の数5 OL (全 8 頁)

(21) 出願番号

特願平9-154020

(22) 出願日

平成9年(1997) 6月11日

(71) 出願人 000006655

新日本製鐵株式会社

東京都千代田区大手町 2丁目 6番 3号

(72) 発明者 伊藤 公夫

神奈川県川崎市中原区井田 3-35-1 新

日本製鐵株式会社技術開発本部内

(72) 発明者 原田 武雄

神奈川県川崎市中原区井田 3-35-1 新

日本製鐵株式会社技術開発本部内

(72) 発明者 林 良雄

神奈川県川崎市中原区井田 3-35-1 新

日本製鐵株式会社技術開発本部内

(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外 1 名)

最終頁に続く

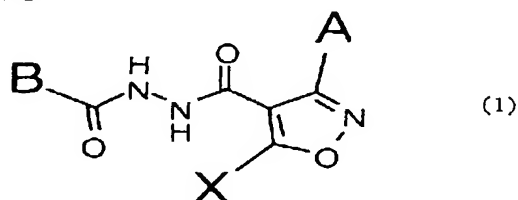
(54) 【発明の名称】 アミド結合を有するイソオキサゾール誘導体、並びにこれらを含有するキマーゼ阻害剤及びアンジオテンシン II 産生抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 アミド結合を有する新規なイソオキサゾール誘導体、並びにこれらを有効成分とするキマーゼ阻害剤及びアンジオテンシン II 産生抑制剤を提供する。

【解決手段】 一般式 (1)

【化 1】

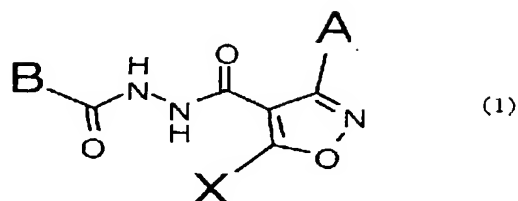


で表わされるアミド結合を有するイソオキサゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩、並びにそれらを有効成分とするキマーゼ阻害剤及びアンジオテンシン II 産生抑制剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

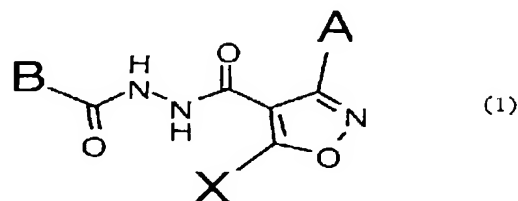
【化1】



(式中、A及びBは同一または異なる芳香族炭化水素基を示す。この芳香族炭化水素基は、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基、から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい。；Xは水素、ハロゲン、アルキル基のいずれかを示す。)で表わされるアミド結合を有するイソオキサゾール誘導体〔但し、5-メチル-3-(2-クロロフェニル)-4-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-ヒドラジノカルボニルイソオキサゾールを除く〕。

【請求項2】 次の一般式(1)

【化2】



(式中、A及びBは同一または異なる芳香族炭化水素基を示す。この芳香族炭化水素基は、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基、から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい。；Xは水素、ハロゲン、アルキル基のいずれかを示す。)で表わされるアミド結合を有するイソオキサゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項3】 請求項2記載の医薬がキマーゼ阻害剤である医薬。

【請求項4】 請求項2記載の医薬がアンジオテンシンII生産の昂進を阻害する医薬。

【請求項5】 請求項2～4のいずれか一項に記載の医薬及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アミド結合を有する新規なイソオキサゾール誘導体、並びにこれらを有効成分とするキマーゼ阻害剤及びアンジオテンシンII産生抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】アンジオテンシンII(以下、AngIIと略す)はきわめて強力な血管平滑筋細胞の収縮活性を有する。このようなAngIIの強力な生理活性は高血圧症や心

不全の原因になっており、AngIIを産生する酵素アンジオテンシン変換酵素(以下ACEと略す)の阻害剤、即ちACE阻害剤が高血圧や心不全の治療に広く用いられて効果を上げてきた。また、AngIIは血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の増殖を促す因子でもあり、動脈硬化の原因ともなる。

【0003】AngIIの産生経路については従来、ACEのみがアンジオテンシンI(以下AngIと略す)をAngIIに変換する活性を有する酵素として考えられてきた。しかし、最近、ACE以外にAngIをAngIIに変換する活性を有する酵素、キマーゼが見つかった。キマーゼはキモトリプシンファミリーに属するセリンプロテアーゼであり、動物種によって機能が異なることがわかっている(Science 271巻 502-505頁1996年)。ヒト、サル、イヌ、ハムスターのキマーゼはAngIをAngIIに変換する活性を有するが、ラット、マウスのキマーゼはAngIをAngIIに変換できない。

【0004】このようにヒトではACEに依存しない、キマーゼに依存した新たなAngII産生経路が独立して存在する。ヒトの心臓、血管系で産生されるAngIIの8割はACEでなく、キマーゼによるものであるということが報告されている(J. Biol. Chem. 265巻 22348-22357 頁 1990年)。また、キマーゼはAngII以外にもコラゲナーゼの活性化にも関与している(J. Biol. Chem. 269巻 18134-18140 頁 1994年)。

【0005】キマーゼを特異的に阻害できる医薬があれば、このACEに依存しないAngIIの産生を抑制できることから、ACE阻害剤とは独立に、あるいは併用して、AngIIに起因するあらゆる疾患(心臓、循環器疾患)の予防、治療に有効であることが期待できる。

【0006】特に、ヒトのキマーゼは心臓に豊富に存在することから、心臓でのAngIIの生成はかなりの部分、キマーゼに依存するものと考えられる。心臓でのAngII作用の問題点として、先に記した動脈硬化や、経皮的冠状動脈形成術(以下PTCAと略す)後の血管内膜肥厚による血管内再狭窄、心筋細胞や間質細胞の増殖及び細胞外マトリックス産生による心室のリモデリングなどがあげられる。キマーゼ阻害剤はこれらの予防と治療に有効であることが期待できる。しかしながら、キマーゼを特異的に阻害できる臨床応用可能な医薬は確立されていない。

【0007】キマーゼの阻害に関する特許としてWO9325574(出願人PFIZER INC.)、WO9604248(出願人SUNTORY LTD)、JP 312354/94(出願人WAKAMOTO LTD)、WO9633974(出願人THE GREEN CROSS CORP.)がある。PFIZER INC.の化合物はペプチド性である。

【0008】SUNTORY LTDの化合物については、その化学構造からキマーゼの不可逆的阻害剤(自殺基質)になっている可能性がある。WAKAMOTO LTDの化合物に関しては、先に記したように、ヒトのキマーゼとは明らかに性

質が異なるラットのキマーゼを用いて阻害効果を調べており、ヒトのキマーゼに対する阻害効果については不明である。THE GREEN CROSS CORP. の化合物に関しては、ヒト白血球のエラスターゼ阻害剤の構造を一部、修飾または変換して得たキマーゼ阻害剤であり、本発明の構造とは全く異なる。なお、現在までに臨床的に応用可能なヒトのキマーゼ阻害剤は確立されていない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、ヒトのキマーゼを選択的に阻害することによって、皮膚疾患や炎症反応、さらにアンジオテンシンIIによって引き起こされる高血圧、心不全、動脈硬化などの疾患を有効に、予防、治療できる新規なイソオキサゾール誘導体及び、それを有効成分とする医薬を提供することである。

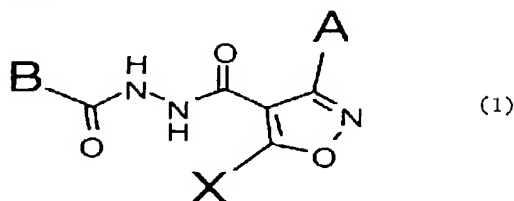
【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ヒト心臓よりクローニングしたヒトのキマーゼのcDNAを用いて組み換え体ヒトキマーゼを調製し、その酵素活性を指標に合成展開を行なうことにより、式(1)で示されるアミド結合を含むイソオキサゾール誘導体がキマーゼ選択的な阻害作用を持つことを見出した。組み換え体キマーゼを心臓から抽出、調製されたネイティブなキマーゼと等しく代用できることは、例えば、URATA ら (J. Biol. Chem. 268巻 24318-24322 頁 1993 年) や MURAKAMI ら (J. Biol. Chem. 270巻 2218-2223 頁 1995 年) によって、すでに示されている。本発明は次の一般式

(1)、

【0011】

【化3】



【0012】(式中、A及びBは同一または異なる芳香族炭化水素基を示す。この芳香族炭化水素基は、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基、から選ばれる1～3個の基で置換してもよい。；Xは水素、ハロゲン、アルキル基のいずれかを示す。)で表わされるアミド結合を有するイソオキサゾール誘導体〔但し、5-メチル-3-(2-クロロフェニル)-4-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールを除く〕を提供するものである。また、本発明は、一般式(1)で表されるイソオキサゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を提供するものである。

【0013】前記医薬としては、キマーゼ阻害剤、アンジオテンシンII生産の阻害剤等が挙げられる。本発

明の一般式(1)の化合物のA及びBにおいて、適当な芳香族炭化水素基の例としてはフェニル基等が挙げられる。この芳香族炭化水素基の水素原子は塩素、フッ素等のハロゲン原子、メチル基等の炭素数1～3のアルキル基、水酸基、メトキシ基等の炭素数1～3のアルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基等で置換されてもよい。またA及びBは同一の場合も異なる場合もある。Xとしては水素、塩素、フッ素等のハロゲンが適しており、アルキル基としては炭素数1～3のものがよく、メチル基がより好ましい。

【0014】本発明の医薬の有効成分として好ましい化合物としては、5-メチル-3-(2-クロロフェニル)-4-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾール、5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾール等が挙げられる。

【0015】本発明のアミド結合を有するイソオキサゾール誘導体は化学合成によって製造することができる。以下、本発明の一般式(1)の化合物に関する製造法を説明する。

【0016】反応ルートとしては、置換基を含む安息香酸エステルとヒドラジンを反応させて、安息香酸ヒドラジドを得、これに3位に芳香族炭化水素基を有するイソオキサゾールカルボニルクロライドと反応させることにより、一般式(1)のアミド結合を有するイソオキサゾール誘導体を得られる。

【0017】各段階での反応条件は、溶媒として、クロロホルム、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、ヘキサン、アセトニトリル、メタノール、ベンゼン、エタノール、酢酸、アセトンを用いるのが望ましい。反応温度は、選択される溶媒及びその他の条件により、適宜選択することができる。

【0018】なお、それぞれの反応段階で、直接反応に関与しない官能基(たとえば、ヒドロキシ、スルホニル、スルフィニル、メルカプト、アミノなど)は、通常公知の手段によって保護することができる。直接反応に関与しない官能基の保護手段に用いる保護基としては、有機化学において通常用いられる保護基、たとえば「プロテクト グループス イン オーガニック シンセシス (Protective groups in organic synthesis) [Green著、John Wiley & Sons, Inc. (1981年)]等に記載されている保護基によって保護することが可能である。

【0019】また、製造された本発明の化合物に対しては、一連の反応終了後に、通常、公知の分離、精製手段を用いることができる。例えば、抽出、分配、再沈殿、再結晶、カラムクロマトグラフィー、蒸留、昇華などによって、より純粋な形で本発明の化合物を取得することができる。

【0020】上記のようにして得られた本発明で構造を規定する化合物を例えばキマーゼ阻害剤として用いる場合には、その有効成分として、本発明で構造を規定する化合物またはその製薬上許容しうる塩を、固体若しくは液体の医薬用担体または希釈剤と共に、即ち賦形剤や安定剤等と共に含む製剤とするのが好ましい。当該製剤において、前記有効成分の担体成分に対する割合は、1～90重量%の間で変動させることができる。当該製剤の剤形及び投与形態としては、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤、丸剤若しくは液剤等の剤形にして用いることができる。

【0021】またさらに、原末のまま経口投与することも可能であり、さらに、注射剤として、静脈内投与、筋肉内投与、または皮下投与することもできる。なお、注射剤として用いる場合には、本発明で構造を規定する化合物を注射用の粉末として、用事調製することもできる。

【0022】経口、経腸若しくは非経口投与に適した有機または無機の、さらに固体または液体の医薬用に用いられる担体か希釈剤を、本発明で構造を規定するキマーゼ阻害剤を調製するために用いることができる。水、ゼラチン、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、動植物油脂、ベンジルアルコール、ガム、ポリアルキレングリコール、石油樹脂、やし油、ラノリンその他医薬に用いられる他の担体は全て、本発明で構造を規定するキマーゼ阻害剤の担体若しくは希釈剤として用いることができる。また、安定剤や湿潤剤や乳化剤を加えたり、浸透圧調製剤またはpH調製剤として塩を補助薬として、適宜用いることができる。

【0023】さらに、本発明で構造を規定するキマーゼ阻害剤は、種々の疾患の治療において、前記有効成分の他に、必要に応じて他の医薬として有効な成分、例えば他の種類のキマーゼ阻害成分を含有させることもできる。

【0024】顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、またはカプセル剤の形態をとる場合には、前記有効成分を5～80重量%含有させるのが好ましい。液剤の場合には、前記有効成分を1～30重量%の割合で含有させるのが好ましい。さらに、非経口投与剤のうち、注射剤として用いる場合には、前記有効成分を1～10重量%の割合で含有させるのが好ましい。

【0025】臨床投与量は、経口投与の場合、成人に対し上記有効成分として、一日当たり100～1000mgを内服するのが好ましい。しかしながら、患者の年齢、症状等によって適宜投与量を増減させることもできる。前記の本発明のキマーゼ阻害剤は、1日1回投与も可能であるが、適当な間隔を2～3回に分けて投与することもできる。

【0026】さらに、注射剤として用いる場合には、上記有効成分として、成人に対し1回あたり量1～数100m

g投与するのが好ましい。また、その投与注射による段階投与、あるいは、点滴等による持続投与で行なうことが可能である。なお、体外循環用に本発明の化合物を用いる場合には、上記の注射剤の形態で用いることができる。投与量も上記の注射剤の投与量に準ずる。

【0027】

【発明の実施の形態】以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0028】**実施例1** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(2-(2,4-ジメチルベンゾイル)-1-ヒドラジノカルボニル)-イソオキサゾールの合成

2,4-ジメチル安息香酸メチルエステル(1.98 g, 12.1 mmol)をイソプロパノール(40 ml)に溶解し、飽水ヒドラジン(0.5g, 1.3 eq)を加え、3日間環流した。溶媒を留去後に、残渣をトルエンで3回共沸し、さらにエーテルで残渣を洗浄し、2,4-ジメチル安息香酸ヒドラジドの白色粉末(1.55g, 78%)を得た。この2,4-ジメチル安息香酸ヒドラジド(216 mg, 1.2 mmol)をピリジン(2 ml)に溶解し、5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾールカルボニルクロライド(0.3 g, 1.1 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。溶媒を留去後に、残渣を酢酸エチルに溶解し、6規定塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で、3回ずつ逐次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後に、酢酸エチルを留去し、粗結晶を得た。これをエーテルより再結晶し、表題の化合物の白色結晶(0.30 g, 68%)を得た。

【0029】NMR: ^1H (270MHz: CDCl_3 : 27) C 2.3 0, s, 6H; 2.78, s, 3H; 7.12-7.28, m, 2H; 7.31-7.56, m, 4H; 8.64, br-s, 1H; 9.29, br-s, 1H

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値402.10 実測値402

【0030】**実施例2** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(2,3-ジメチルベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、2,3-ジメチル安息香酸ヒドラジド(216 mg, 1.3 mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.32 g, 73%)を得た。

【0031】NMR: ^1H (270MHz: CDCl_3 : 27) C 2.6 7, s, 6H; 2.75, s, 3H; 7.03-7.29, m, 4H; 7.38-7.56, m, 2H; 8.33, br-s, 1H; 8.62, br-s, 1H

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値402.10 実測値402

【0032】**実施例3** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、4-フルオロ安息香酸ヒドラジド(161 mg, 1.0 mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.35 g, 86%)を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値392.06 実測値392

【0033】**実施例4** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(3-フルオロベンゾイル)-ヒドラ

ジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、*m*-フルオロ安息香酸ヒドラジド(203 mg, 1.3mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.22 g, 51%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値392.06 実測値392

【0034】**実施例5** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、*o*-フルオロ安息香酸ヒドラジド(203 mg, 1.0mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.20 g, 47%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値392.06 実測値392

【0035】**実施例6** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(4-メチルベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、4-メチル安息香酸ヒドラジド(157 mg, 1.0mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.37 g, 91%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値388.08 実測値388

【0036】**実施例7** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(3-メチルベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、3-メチル安息香酸ヒドラジド(157 mg, 1.0mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.24 g, 59%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値388.08 実測値388

【0037】**実施例8** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(2-メチルベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、2-メチル安息香酸ヒドラジド(157 mg, 1.0mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.21 g, 52%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値388.08 実測値388

【0038】**実施例9** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(3,4-ジメチルベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、3,4-ジメチル安息香酸ヒドラジド(216mg, 1.3 mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.31 g, 71%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値402.10 実測値402

【0039】**実施例10** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(2,5-ジメチルベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、2,5-ジメチル安息香酸ヒドラジド(216 mg, 1.3 mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.15 g, 35%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値402.10 実測値402

【0040】**実施例11** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(3,5-ジメチルベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、3,5-ジメチル安息香酸ヒドラジド(216 mg, 1.3 mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.23 g, 52%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値402.10 実測値402

【0041】**実施例12** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、4-メトキシ安息香酸ヒドラジド(170 mg, 1.0mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.31 g, 75%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値404.08 実測値404

【0042】**実施例13** 5-メチル-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(4-ヒドロキシベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(160 mg, 1.0 mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.14 g, 34%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値390.07 実測値390

【0043】**実施例14** 5-メチル-3-(2-クロロフェニル)-4-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、3-クロロ-4-フルオロ安息香酸ヒドラジド(226 mg, 1.2 mmol)と5-メチル-3-(2-クロロフェニル)-4-イソオキサゾールカルボニルクロライド(0.28 g, 1.1 mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.32 g, 72%)を得た。

【0044】NMR: ¹H (270MHz: CDCl₃: 27) C 2.8 0, s, 3H; 7.18, t, J=9.0Hz, 1H; 7.46-7.70, m, 5H; 7.85, dd, J=6.8Hz, 4.4Hz, 1H; 8.10, br-d, J=5.9Hz, 1H; 9.11, br-d, J=5.90Hz, 1H

MS: [M+H]⁺ 計算値408.03 実測値408

【0045】**実施例15** 5-メチル-3-フェニル-4-(4-メチルベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例1と同様の方法によって、4-メチル安息香酸ヒドラジド(180 mg, 1.2mmol)と5-メチル-3-フェニル-4-イソオキサゾールカルボニルクロライド(0.30g, 1.4 mmol)より表題の化合物の油状物(0.34 g, 86%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値336.14 実測値336

【0046】**実施例16** 5-メチル-3-フェニル-4-(3-メチルベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例15と同様の方法によって、3-メチル安息香酸ヒドラジド(180 mg, 1.2mmol)より表題の化合物の油状物(0.28 g, 71%)を得た。

MS: [M+H]⁺ 計算値336.14 実測値336

【0047】**実施例17** 5-メチル-3-フェニル-4-(4-メトキシベンゾイル)-ヒドラジノカルボニル-イソオキサゾールの合成

実施例15と同様の方法によって、4-メトキシ安息香酸

ヒドラジド(200 mg, 1.2mmol)より表題の化合物の白色結晶(0.32 g, 76%)を得た。








MS: $[M+H]^+$ 計算値352.13 実測値352

実施例1～17で得られた化合物を表1に示す。

【0048】







【表1】

実施例 一覧表

実施例	置換基		
	A	B	X
実施例1			
実施例2	//		//
実施例3	//		//
実施例4	//		//
実施例5	//		//









【0049】

表1の続き(1)

実施例	置換基		
	A	B	X
実施例6	//		//
実施例7	//		//
実施例8	//		//
実施例9	//		//
実施例10	//		//
実施例11	//		//

【0050】

表1の続き(2)

実施例	置換基		
	A	B	X
実施例12	"		"
実施例13	"		"
実施例14			"
実施例15			"
実施例16	"		"
実施例17	"		"

【0051】試験例1 本発明化合物のヒトキマーゼに対する阻害活性

本発明化合物(1)のヒトキマーゼ阻害活性は以下のように測定し、阻害活性を評価した。

【0052】0.4 単位(1単位は1秒間に1pmolのアンジオテンシンIIをアンジオテンシンIから生成するキマーゼの酵素活性)のヒトキマーゼを0.75mMの合成基質スキシニルアラニルアラニルプロリルフェニルアラニン-p-ニトロアニリドを基質として、0.1nM から1mM の本発明で構造を規定する化合物(1)の存在下、37℃で反応させた。p-ニトロアニリンの生成量を405nm での吸光度の増加により分光学的に検出した。反応液組成は、250mM Tris-HCl, 1M KCl, 0.01% TritonX-100(pH8)であった。なお、本発明で構造を規定する化合物(1)はあらかじめ10倍濃度にジメチルスルホキシド(DMSO)で溶解したものを反応系に1/10容量加えることによって、最終的に10%DMSOにて反応をおこなわせた。

【0053】ヒトキマーゼの活性は10%DMSOにおいても抑制されなかった。なお、ポジティブコントロールとして、本発明化合物(1)を含まず、10%DMSOのみを含む反応系でも、同様の実験を対照実験として行ない、このキマーゼ活性に対する本発明化合物(1)を含む反応系でのキマーゼ活性との比較を行ない、キマーゼ活性が50%まで減少するときの本発明化合物(1)の濃度をみつもり、IC50値(単位M)とした。

【0054】本発明化合物(1)のヒトキマーゼに対する阻害活性をIC50値(単位M)で表2に示した。いずれもIC50値は1mM 以下であり、ヒトキマーゼ活性を阻害した。一方、キモトリプシンに対する本発明化合物(1)のIC50値はいずれも>1mM であった。従って、本発明化合物(1)はキマーゼを特異的に阻害する活性を有する。

【0055】

【表2】

試験例 ヒトキマーゼ に対する 阻害活性

実施例	ヒトキマーゼに対する IC 50 値 (μM)	キモトリプシンに対する
		IC 50 値 (μM)
実施例1	70	>1000
実施例2	120	>1000
実施例3	250	>1000
実施例4	300	>1000
実施例5	1000	>1000
実施例6	500	>1000
実施例7	200	>1000
実施例8	300	>1000
実施例9	200	>1000
実施例10	300	>1000
実施例11	700	>1000
実施例12	90	>1000
実施例13	300	>1000
実施例14	25	>1000
実施例15	1000	>1000
実施例16	1000	>1000
実施例17	1000	>1000

【0056】試験例2 毒性試験

本発明のアミド結合を有するイソオキサゾール誘導体の毒性を下記の方法によって試験した。6週令雄性SDラットに対して、被験物質を0.5% CMC-Na溶液に懸濁して、用量100mg/kgを1日1回、2週間にわたって継続し経口投与した。投与開始前、及び投与中の各日、体重の測定を行なった。所定量の血液を投与期間終了の翌日採血し、血液検査を行ない、また採取した尿の検査を実施した。加えて、剖検により臓器の変異の有無を検査した。

【0057】実施例14の化合物を投与した例では、投与期間中、死亡は見られず、体重推移、血液検査、尿検査、剖検などにおいても明らかな異常はみられなかった。この試験結果より、本発明のアミド結合を有するイソオキサゾール誘導体は低毒性であると示唆された。

【0058】製剤例

下記の処方に従い、実施例14の化合物を有効成分とする錠剤を製造した。

実施例14の化合物	100mg
ステアリン酸マグネシウム	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2mg
ポリエチレングリコール	0.5mg
乳糖	残部
(1錠当たりの総重量	200mg)

【0059】

【発明の効果】本発明により、アミド結合を有するイソオキサゾール誘導体化合物、及びそれを有効成分とする薬剤は、キマーゼ選択的な阻害作用を示し、AngIIに起因する各種疾患の予防と治療に用いられる医薬としてきわめて有効である。

フロントページの続き

(72)発明者 村松 理子

神奈川県川崎市中原区井田3-35-1 新
日本製鐵株式会社技術開発本部内

(72)発明者 片田 淳

神奈川県川崎市中原区井田3-35-1 新
日本製鐵株式会社技術開発本部内